



TITLE:

膀胱小細胞癌の1例及び本邦報告例 の臨床検討

AUTHOR(S):

岡田, 洋平; 川上, 理; 福田, 博志; 長浜, 克志; 斉藤, 一
隆; 大塚, 幸宏; 木原, 和徳; ... 大島, 博幸; 江石, 義信;
菅野, 純

CITATION:

岡田, 洋平 ...[et al]. 膀胱小細胞癌の1例及び本邦報告例の臨床検討. 泌尿
器科紀要 1997, 43(10): 739-742

ISSUE DATE:

1997-10

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/116045>

RIGHT:

膀胱小細胞癌の1例および本邦報告例の臨床検討

東京医科歯科大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 大島博幸教授)

岡田 洋平, 川上 理, 福田 博志

長浜 克志, 斉藤 一隆, 大塚 幸宏

木原 和徳, 森田 隆, 大島 博幸

東京医科歯科大学病理部 (主任: 中村恭一教授)

江 石 義 信

東京医科歯科大学医学部感染免疫病理学講座 (主任: 広川勝彦教授)

菅 野 純

SMALL CELL CARCINOMA OF THE URINARY BLADDER:
A CASE REPORT AND REVIEW OF THE JAPANESE LITERATUREYohei OKADA, Satoru KAWAKAMI, Hiroshi FUKUDA,
Katsushi NAGAHAMA, Kazutaka SAITO, Yukihiro OHTSUKA,
Kazunori KIHARA, Takashi MORITA and Hiroyuki OSHIMA*From the Department of Urology, Tokyo Medical and Dental University, School of Medicine*

Yoshinobu EISHI

From the Department of Pathology, Tokyo Medical and Dental University, School of Medicine

Jun KANNO

From the Department of Pathology and Immunology, Tokyo Medical and Dental University, School of Medicine

A 50-year-old man presented with asymptomatic gross hematuria which he had first noticed 3 months earlier. Clinical examinations revealed a non-papillary, broad-based tumor on the left lateral wall of the urinary bladder with a clinical stage of T3N0M0. The pathological diagnosis of a transurethral biopsy tissue specimen was small cell carcinoma. Neoadjuvant intraarterial infusion chemotherapy using cisplatin and adriamycin was initially administered but proved to be ineffective. Thus, we performed a radical cystectomy. The tumor tissue was apparently homogenous and composed of small cells arranged in sheets and solid patterns, and was staged to be pT3bR1L2V0N0. An electron microscopic study confirmed small cell carcinoma with neurosecretory granules. Postoperatively, 4 courses of adjuvant chemotherapy consisting of cisplatin, etoposide and ifosfamide were administered. The patient is alive without any evidence of tumor recurrence 26 months after the operation.

(Acta Urol. Jpn. 43 : 739-742, 1997)

Key words: Small cell carcinoma, Bladder tumor, Neuroendocrine granule

緒 言

膀胱原発の小細胞癌は稀であり、予後不良の疾患とされている。今回われわれは神経分泌顆粒を有する膀胱原発の小細胞癌の1例を経験した。膀胱小細胞癌の診断基準の問題点と共に文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者: 50歳, 男性

主訴: 無症候性肉眼的血尿

家族歴: 特記すべきことなし

既往歴: 1992年にアルコール性肝障害, 1994年にアルコール依存症と診断され, 以降断酒をしている。

1日40本, 30年間の喫煙歴がある。

現病歴: 1994年9月に無症候性の肉眼的血尿が出現し同年12月に近医を受診。超音波, 膀胱鏡, CT 検査にて膀胱左壁に非乳頭状広基性腫瘍を認め, 浸潤性膀胱癌の診断で1995年1月13日当科へ紹介, 入院した。

入院時現症: 身長 160 cm, 体重 54 kg, 血圧 120/70 mmHg, 脈拍 80/分, 整。表在リンパ節を触知せず。顔貌正常, 皮膚に明らかな異常所見無し。腹部季肋下に肝を1.5横指触知した。直腸診で前立腺に著変なく, 双手診にて膀胱左壁に一致する可動性のある小

手拳大の腫瘍を触知した。

入院時検査所見：尿細胞診は class IV であった。血液所見に異常を認めず，GOT 47 U/l，GPT 50 U/l， γ -GTP 55 U/dl，Alp 336 U/dl，ChE 161 U/l と軽度の肝機能障害を認めたが，血清電解質，BUN，Cr 等の異常は認めなかった。腫瘍マーカーの tissue polypeptide antigen (TPA)，carcinoembryonic antigen (CEA)，CA19-9，squamous cell carcinoma antigen (SCC)，neuron specific enolase (NSE)，Somatostatin C， α -fetoprotein，human chorionic gonadotropin β (HCG- β) は共に正常範囲内であった。Thyroid stimulating hormone (TSH)，growth hormone (GH)，adrenocorticotrophic hormone (ACTH)，prolactin，gastrin，vasoactive intestinal peptide (VIP)，calcitonin も正常範囲内であった。一日尿量 1,500～2,000 ml，尿比重は1.009～1.026であった。

膀胱鏡検査：膀胱左壁に単発の非乳頭状広基性腫瘍を認めた。腫瘍表面は血管増生が著明で，周囲の粘膜に異常を認めなかった。

画像所見：骨盤 CT スキャンで腫瘍は 50×35×50 mm の大きさで，腫瘍部膀胱漿膜側に不整像を認めたが，骨盤リンパ節の腫大を認めなかった。動脈造影では，膀胱左壁の腫瘍に一致した血管の増生像を認めた。胸腹部 CT スキャン，骨シンチグラフィーにて他の原発巣および転移巣を認めず，膀胱原発癌で T3N0M0 と診断した。

入院後経過：経尿道的膀胱腫瘍生検組織の病理診断は小細胞癌であった。cisplatin 150 mg + adriamycin 45 mg (右：左=1：2) の動脈内注入療法を施行したが，2週間後の CT スキャンで腫瘍は約50%増大しており，1995年3月29日膀胱全摘，骨盤リンパ節廓清，回腸導管造設術を施行した。

病理組織所見：腫瘍サイズは 52×37×40 mm，圧排性かつ球状に発育し，断面は浮腫状均一で灰白色を示し，壊死像を認めなかった。顕像で腫瘍細胞は管状ないし索状に配列し，小胞巣を形成して増生しており，その N/C 比は大きく，粗なクロマチン構造を示す核を有していた (Fig. 1)。これは膀胱癌取扱い規約第2版上での neuroendocrine carcinoma (NEC) に合致する所見であった。腫瘍周囲の粘膜は軽度の過形成を示し，上皮内癌等を認めなかった。また移行上皮癌から小細胞癌への移行像を認めず，前立腺内に癌を認めなかった。膀胱周囲脂肪組織と深在リンパ管への浸潤が認められ，pT3bR1L2V0N0 INF α と診断した。免疫組織学的検査では Chromogranin-A，neuron specific enolase (NSE)，epithelial membrane antigen (EMA) で陽性を示し，S-100，glial fibrillary acidic protein (GFAP)，Cytokeratin，

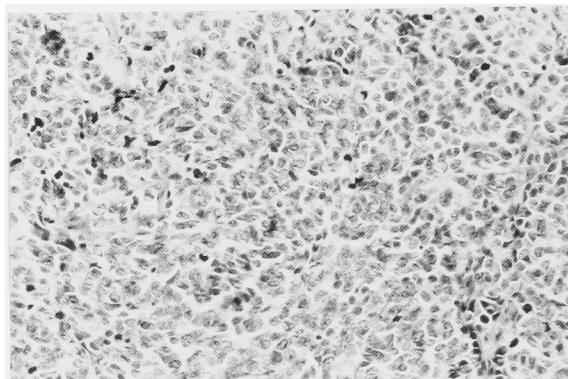


Fig. 1. Microscopic pictures of the tumor cells showing small, hyperchromatic nuclei and scanty cytoplasm. No components of transitional cell carcinoma or adenocarcinoma are seen (H.E. stain, reduced from $\times 400$).

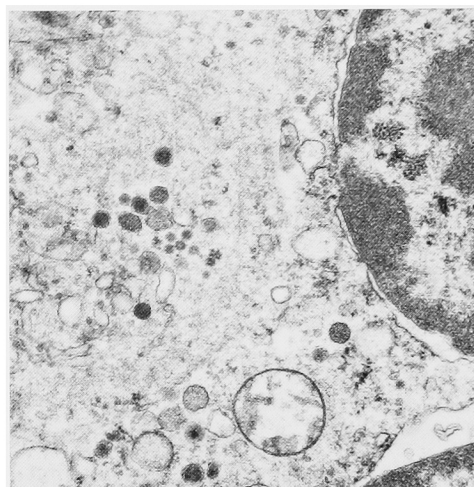


Fig. 2. An electron microscopic picture of the tumor cell which shows intracytoplasmic dense core granules.

Vimentin，Desmin，leukocyte common antigen (LCA)，carcinoembryonic antigen (CEA) は陰性であった。透過型電顕像では腫瘍細胞の細胞質内に神経内分泌顆粒に相当する dense core granule を多数認め，小細胞癌の像に一致する所見を呈した (Fig. 2)。

術後経過：合併症なく経過し，後療法として全身化学療法 (ifosfamide 1.5 g/m² day 1～3，etoposide 120 mg/m² day 1～3，cisplatin 60 mg/m² day 1) を4コース施行した。術後26カ月を経過した現在，明らかな再発ないしは転移を認めていない。

考 察

1926年に Barnard が初めて肺の小細胞癌を報告した¹⁾ 以後，咽頭，喉頭，気管，食道，胃，小腸，大腸，鼻腔，唾液腺，甲状腺，皮膚，乳房，頸部，前立腺，膀胱，腎臓，尿管で同癌が報告されている。膀胱の小細胞癌は1981年の Cramer の報告以来²⁾，現在ま

で135例報告がみられている³⁾

膀胱小細胞癌は平均年齢66歳, 男性に多く発生 (男性: 女性=3.6:1) する点³⁾で膀胱移行上皮癌と類似している. 発生頻度はBlomjous ら⁴⁾は膀胱腫瘍3,778例中18例 (0.48%), Holmang ら⁵⁾は691例中5例 (0.7%) と報告している. 当教室過去16年間の膀胱腫瘍538症例中, 膀胱小細胞癌の診断が得られたのは本例が初めてであり, その発生頻度は0.19%であるが, 未分化癌と診断した症例に小細胞癌が含まれている可能性があり, 病理学的検討が必要である.

肺小細胞癌の paraneoplastic syndromes は良く知られているが, 膀胱小細胞癌においては高カルシウム血症 5/124 例 (4.0%), Cushing 症候群 2/124 例 (1.6%) と, その頻度は多くない³⁾ 血清中の異所性ホルモンの上昇を認めた報告は少なく, 免疫組織染色でもその発現頻度は高くない. 本症例でも明らかな内分泌学的異常所見, paraneoplastic syndrome 共に認めなかった.

膀胱小細胞癌の予後は, 2年生存率19.8%, 5年生存率8.1%, 8カ月以内に死亡が62%と移行上皮癌に比べはるかに予後不良であり³⁾, 診断時に80%以上の症例が本例のごとく T3 以上であったと報告されている³⁾ したがって多くの症例で膀胱全摘術に全身化学療法が併用されている. Grignon ら⁶⁾は5例に対し adriamycin+etoposide+cisplatin (for pure Small Cell Carcinoma), M-VAC (for mixed tumors) を行い, 平均生存21カ月と報告している. 肺小細胞癌では

etoposide の高い奏効率 (15~84%)⁷⁾ から cisplatin と etoposide の併用療法が一般的になっており⁸⁾, また ifosfamide 単剤で50%の奏効率が報告⁹⁾されている. 本例でも浸潤性癌であり, etoposide, cisplatin, ifosfamide を併用した術後化学療法を施行した.

電顕的検索は小細胞癌の診断に有用であり, 最も重要な所見は intracytoplasmic dense core granules (75~350 nm) の存在で, 58例中42例 (72%) で報告されている³⁾ 本症例においても dense core granules を多数認め, 小細胞癌の像に一致している. 免疫組織学的検索は lymphoma 等の鑑別診断に有用であり, 本症例でも LCA 陰性より lymphoma でないことを支持している. 小細胞癌の発生起源は粘膜内に局在する神経分泌細胞の悪性化と考えられてきたが, 移行上皮基底層に存在する multipotential stem cell を起源とする説が現在では有力である^{3,10)} 膀胱小細胞癌は移行上皮癌や腺癌と合併して存在することが多く報告されていること, 上皮性と神経原性の両方のマーカーの発現を認めることは小細胞癌の多様性を示している. 本症例でも免疫組織染色で神経原性のマーカーである Chromogranin-A, NSE, 上皮性マーカーである EMA が陽性を示した.

本邦における膀胱小細胞癌報告例は15例^{11~23)} (Table 1) であるが, その組織学的分類は様々であり, 病理診断上に問題があるように思われる. その理由には小細胞癌は膀胱癌取り扱い規約第1版では undifferentiated carcinoma と一括に分類され, 第2版

Table 1 Clinical characteristics of 15 cases with small cell carcinoma of the bladder reported in Japan

No.	Reference	Age	Sex	Pathological classification	Stage ^{*1}	Treatment	Out come (months)	Reported year
1	Itoh ¹¹⁾	67	m	SC	pT3bN1M0	TC+CTx	AED (15)	1988
2	Iwamura ¹²⁾	60	f	SC	pT4NxM0	TC	NED (9)	1988
3	Onitsuka ¹³⁾	60	m	TCC UC	pT3aN0M0 pT4N2M0	PC TC+CTx	rec. (4) DOD (4)	1989
4	Murao ¹⁴⁾	77	f	SC	T3N2?Mx	TC+CTx	DOD (6)	1989
5	Nagata ¹⁵⁾	56	m	UC	pT3N0M0	CTx+TC	NED (36)	1991
6	Suzuki ¹⁶⁾	57	m	SC	T4NxM1	none	DOD (5)	1992
7	Satoh ¹⁷⁾	61	m	SC	pT3aN1M0	Rx+IA+TC+CTx	NED (3)	1992
8	Kimura ¹⁸⁾	69	m	SC	pT3bNxM0	TC+Rx	DOD (5)	1993
9	Hamasaki ¹⁹⁾	56	m	UC	T2N0M0	TC+CTx	DOD (8)	1994
10	Yamashita ²⁰⁾	74	m	SC/UC	T3?N0M0	IA+CTx	NED (25?)	1996
11	Mikami ²¹⁾	70	m	NEL	T2N0M0	TUR	NED (9)	1996
12	Ishibashi ²²⁾	58	m	SC	pT3aN0M0	IV	NED (11)	1996
13	Imamura ²³⁾	80	m	SC	T4N2M0	IA	DOD (8)	1996
14	Imamura ²³⁾	80	m	SC	T3N0M0	Rx+PC	NED (6)	1996
15	Present case	50	m	SC	pT3bN0M0	IA+TC+CTx	NED (26)	1997

SC=small cell carcinoma; UC=undifferentiated carcinoma; TCC=transitional cell carcinoma; TC=total cystectomy; PC=partial cystectomy; Rx=radiation therapy; CTx=chemotherapy; IA=intra arterial infusion chemotherapy; IV=intravesical chemotherapy; TUR=transurethral resection; NED=no evidence of disease; AED=alive with disease; DOD=Died of disease; rec.=recurrence. *1; Pathological or clinical stage are expressed P or without P.

では neuroendocrine carcinoma (NEC) として分類されたことにあると考えられる。本邦では肺癌取扱い規約を始めとする臓器癌取扱い規約上の分類は主に小細胞癌とされており、本症例と同様の所見を認める他臓器原発の癌は小細胞癌として国内外で報告されることが多い。NEC の名称はその機能的な面に着目したものであるが、膀胱癌取扱い規約の他のすべての分類が形態学的面に着目していること、および神経内分泌顆粒が膀胱小細胞癌のすべてに見られる訳ではないこと⁶⁾より小細胞癌として分類されるべきと思われる。

膀胱小細胞癌はきわめて悪性度が高く、予後不良であるが、治療成績の向上のためには、まず、組織型が正確に分類された症例の蓄積が必要と考える。膀胱での小細胞癌の報告例が少ないのはその分類が混乱していることに一因があるように考えられた。

結 語

膀胱全摘除および化学療法を施行し、術後26カ月癌なしで生存している原発性膀胱小細胞癌の1例を報告した。

本論文の要旨は第509回日本泌尿器科学会東京地方会にて発表した。

文 献

- 1) Barnard WG: Nature of the oat-celled sarcoma of the mediastinum. *Pathol Bacteriol* **29**: 241-244, 1926
- 2) Cramer SF, Aikawa M and Cebelin M: Neurosecretory granules in small cell invasive carcinoma of the urinary bladder. *Cancer* **47**: 724-730, 1981
- 3) Abbas F, Civantos F, Benedetto P, et al.: Small cell carcinoma of the bladder and prostate. *Urology* **46**: 617-630, 1995
- 4) Blomjous CE, Vos W, De Voogt HJ, et al.: Small cell carcinoma of the urinary bladder: a clinicopathologic, morphometric, immunohistochemical, and ultrastructural study of 18 cases. *Cancer* **64**: 1347-1357, 1989
- 5) Holmang S, Borghede G and Johansson SL: Primary small cell carcinoma of the bladder: a report of 25 cases. *J Urol* **153**: 1820-1822, 1995
- 6) Grignon DJ, Ro JY, Ayala AG, et al.: Small cell carcinoma of the urinary bladder: a clinicopathologic analysis of 22 cases. *Cancer* **69**: 527-536, 1992
- 7) Johnson DH, Hainsworth JD, Hande KR, et al.: Current status of etoposide in the management of small cell lung cancer. *Cancer* **67**: 231-244, 1991
- 8) 古瀬清行: 小細胞癌の化学療法. *癌の臨* **41**: 1451-1457, 1995
- 9) Ettinger DS: The place of ifosfamide in chemotherapy of small cell lung cancer: the Eastern Cooperative Oncology group experience and a selected literature update. *Semin Oncol* **22**: 23-27, 1995
- 10) Ali SZ, Reuter VE and Zakowski MF: Small cell neuroendocrine carcinoma of the urinary bladder: a clinicopathologic study with emphasis on cytologic features. *Cancer* **79**: 356-361, 1997
- 11) Itoh K, Kyakuno M, Sakai H, et al.: Small cell carcinoma of the urinary bladder: a case of remarkable remission with combined chemotherapy. *Acta Urol Jpn* **34**: 1443-1447, 1988
- 12) 岩村正嗣, 増井則昭, 西村清志, ほか: 神経内分泌顆粒を有する膀胱原発性小細胞癌の1例. *日泌尿会誌* **79**: 2021-2026, 1988
- 13) Onitsuka S, Nakazawa H, Toma H, et al.: Undifferentiated carcinoma of the urinary bladder with small cell features: a case report. *Nishinohon J Urol* **51**: 997-1001, 1989
- 14) 村尾 烈, 棚橋豊子: 膀胱原発の小細胞癌の1例. *癌の臨* **35**: 541-546, 1989
- 15) 長田恵弘, 鈴木恵三: Neoadjuvant Chemotherapyにより完全寛解に至った原発性膀胱未分化癌の1例. *泌尿器外科* **4**: 215-217, 1991
- 16) 佐藤 信, 折笠精一, 川村貞文, ほか: 膀胱原発小細胞癌の1例 Small cell lung cancer-associated ganglioside (Fuc GM1) antigen の発現について. *日泌尿会誌* **83**: 2094-2097, 1992
- 17) 鈴木正泰, 黒田 淳, 中内憲二, ほか: 膀胱小細胞癌の1例. *日泌尿会誌* **83**: 409-412, 1992
- 18) 木村彰光, 富田京一, 奥井伸雄, ほか: 膀胱原発性小細胞癌の1例. *臨泌* **47**: 768-771, 1993
- 19) 濱崎隆志, 黒須清一, 山田陽司, ほか: 神経内分泌顆粒を有する膀胱原発未分化癌の1例. *西日泌尿* **56**: 1203-1206, 1994
- 20) 山下廣洋, 蓮井良浩, 山口孝則, ほか: 膀胱原発小細胞未分化癌の1例. *西日泌尿* **58**: 155-157, 1996
- 21) 三上和男, 伊藤晴夫, 正井基之, ほか: 膀胱原発神経内分泌癌の1例. *泌尿紀要* **42**: 529-531, 1996
- 22) 石橋啓一郎, 尾山博則, 矢戸俊英, ほか: 膀胱原発小細胞癌の1例. *臨泌* **50**: 665-668, 1996
- 23) 今村正明, 水谷陽一, 山田 仁, ほか: 膀胱原発小細胞癌の2例. *泌尿紀要* **42**: 595-599, 1996

(Received on April 10, 1997)

(Accepted on June 24, 1997)